

# NILOTINIB

en el tratamiento inicial de la Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica  
Informe de la CFT (basado en el informe para la Guía Farmacoterapéutica  
de Hospitales de Andalucía)  
Hospital Universitario Reina Sofía

## 1.- Identificación del fármaco

**Fármaco:** Nilotinib

**Nombre comercial:** Tassigna®

**Presentación:** E/112 (mensual) caps 150mg y 200mg

**Laboratorio:** Novartis

**Precio:** PVL+IVA= 2705,92 € (E/150mg) y 3601,92 € (E/200mg)

**Grupo terapéutico:** Inhibidores de la proteína tirosin-kinasa. **Código ATC:** L01XE08

## 2.- Solicitud:

Dr. José Román Gómez. Adjunto Hematología. Fecha solicitud: 26 octubre 2011

## 3.- Resumen de la justificación de la solicitud y del informe de evaluación

### 3.1.- Resumen de la justificación de la solicitud:

El tratamiento con Nilotinib de primera elección en pacientes con leucemia mieloide crónica consigue una mayor y más rápida tasa de respuestas citogenéticas y moleculares, una menor incidencia de transformación a crisis blástica y una menor aparición de mutaciones en comparación con los pacientes tratados con imatinib.

Nilotinib reemplazará parcialmente al tratamiento actual, en pacientes jóvenes con LMC con riesgo intermedio-alto, lo que puede suponer un 20% del total de pacientes con esta patología. Actualmente habría 1 paciente candidato y la incidencia, definida como número de pacientes candidatos nuevos cada año, estaría en 5.

No conlleva cambios en la utilización de tratamientos concomitantes y se empleará fundamentalmente en consultas externas.

### 3.2.- Resumen del informe:

Nilotinib consigue una Respuesta Molecular Mayor (RMM) a los 12 y 24 meses superior a Imatinib, una Respuesta Citogenética Completa (RCC) estadísticamente superior a imatinib (65,0%), así como un mejor tiempo y durabilidad de la respuesta. No alcanzó diferencias en supervivencia libre de progresión (SLP) o supervivencia global (SG).

En general, el perfil de seguridad de nilotinib es conocido a raíz de los resultados de otros ensayos clínicos previos en otras indicaciones. Es bien tolerado, con perfil de seguridad que presenta algunas diferencias en comparación con el de imatinib. Por ejemplo, en cuanto a efectos adversos, toxicidad hematológica y alteraciones bioquímicas:

- Nilotinib: erupción cutánea y prurito, menor toxicidad hematológica, elevación de la lipasa, enzimas hepáticas y bilirrubina. Se han descritos efectos adversos cardíacos.
- Imatinib: retención de líquidos (edema superficial y parpebral), náuseas y vómitos, neutropenia febril e hipofosfatemia

No obstante Imatinib es un fármaco con un perfil de eficacia/seguridad bien conocido y con mayor experiencia en su empleo en la indicación propuesta y es una opción terapéutica válida que reserva otras opciones terapéuticas en caso de refractariedad o intolerancia. Además, los datos a 8 años del estudio IRIS muestran una supervivencia de los pacientes tratados con imatinib del 85 % y una RCC del 82%, datos que no sabemos si mejorarán o no si se empieza antes con otro fármaco.

Por otra parte, el coste varía según la dosis empleada de Imatinib, pero dada la proximidad de la caducidad de la patente de Imatinib (2012), suscribir como tratamiento estándar de primera línea al imatinib no estaría justificado hasta disponer de datos, tanto de eficacia como de seguridad a largo plazo, tal y como indica la EMA: se necesitan seguimientos superiores para demostrar o no diferencias en SFP o SG.

La CFT coincide con la propuesta del solicitante y acuerda:

- Incluir Nilotinib en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital para el tratamiento en primera línea de la LMC Ph+ en fase crónica.

- No sustituir a Imatinib en primera línea. Incorporarlo en los criterios propuestos por el solicitante: Riesgo intermedio-alto en pacientes jóvenes.

#### 4.- Farmacología

##### Indicaciones clínicas formalmente aprobadas y fecha de aprobación.

- Tratamiento de adultos en fase crónica y en fase acelerada de LMC cromosoma Filadelfia positivo con resistencia o intolerancia al tratamiento previo, incluido imatinib.
- Tratamiento de pacientes adultos con diagnóstico reciente de LMC cromosoma Filadelfia positivo (Ph), en fase crónica (LMC-FC) a dosis recomendada de 300 mg dos veces al día.

##### Mecanismo de acción.

Nilotinib es un inhibidor potente de la actividad de la tirosina-quinasa ABL de la oncoproteína BCR-ABL, tanto en líneas celulares como en células leucémicas primarias portadoras del cromosoma Filadelfia (Ph+). Los inhibidores TK de segunda generación, se unen con gran afinidad al dominio de unión de ATP, de forma que resultan en potentes inhibidores de BCR-ABL y mantienen su actividad contra las formas mutadas de BCR-ABL resistentes al imatinib, impidiendo la activación o la sobreexpresión de diversas vías bioquímicas esenciales para las células maligna, pues como consecuencia de dicha actividad, inhiben selectivamente la proliferación e inducen la apoptosis en líneas celulares y en células leucémicas primarias Ph+ de pacientes con LMC.

##### Posología, forma de preparación y administración.

La dosis recomendada de **nilotinib** es:

- 300 mg dos veces al día en pacientes con LMC de nuevo diagnóstico en fase crónica.
- 400 mg dos veces al día en pacientes con LMC en fase crónica o fase acelerada con resistencia o intolerancia al tratamiento previo.

Las cápsulas deben tragarse enteras, con agua. No se debe ingerir alimentos durante las dos horas previas a la administración de la dosis ni durante, al menos, una hora después. Si está indicado clínicamente, nilotinib se puede administrar en combinación con factores de crecimiento hematopoyético como eritropoyetina o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF), hidroxiurea o anagrelida.

##### Farmacocinética

**Absorción:** biodisponibilidad del 30% tras administración oral, alcanzándose la Cmax a las tres horas. La administración junto con alimentos aumenta la Cmax un 112% y el area bajo la curva de concentración plasmática-tiempo un 82%.

**Distribución:** se une en un 98% a proteínas plasmáticas. La relación sangre/plasma es de 0,71.

**Metabolismo:** se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4 hepático, con contribución menor del CYP2C8. Las principales vías metabólicas de nilotinib son oxidación e hidroxilación, dando lugar a metabolitos sin actividad farmacológica significativa.

**Excreción:** tras una dosis oral única en pacientes sanos, el 90% de nilotinib se excretó en 7 días, principalmente por las heces (94%). La vida media aparente fue de 17 h (estimada a partir de la farmacocinética a dosis múltiples con dosis diarias). El estado de equilibrio se alcanza al octavo día.

##### Características comparadas con otros medicamentos disponibles en el Hospital.

Nombre	Nilotinib	Dasatinib	Imatinib
Presentación	Cápsulas de 150 mg Cápsulas de 200 mg	Comprimidos de 20 mg Comprimidos de 50 mg Comprimidos de 70 mg	Comprimidos de 100 mg Comprimidos de 400 mg
Posología	300 o 400mg/12 h oral, en ayunas.	100 mg/día oral.	≥400 mg/día (600 – 800 mg/día) oral, con alimentos.
Características diferenciales	Produce más alteraciones dermatológicas (erupción, prurito, alopecia y sequedad de piel), y más alteraciones de bioquímica hepática	Produce menos retención de líquidos y más derrame pleural.	Uso en pacientes pediátricos. La principal toxicidad es la mielosupresión y edemas superficiales Se pueden utilizar dosis altas en pacientes resistentes a dosis estándar

## 5.- Eficacia

### 5.1 Ensayos clínicos disponibles para la indicación clínica evaluada

Se dispone de la información publicada en la ficha técnica, del Informe europeo de Evaluación (EPAR) del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHPM), del informe asesor de la EMA Agencia Europea de Evaluación del Medicamento) y del artículo publicado con los resultados del ensayo pivotal: Estudio CAMN107A2303 (ENESTnd): imatinib 400 mg QD frente a nilotinib 300 ó 400 mg BID, en pacientes adultos con diagnóstico reciente de LMC Ph-CP (fase crónica), estudio en fase III, multicéntrico, aleatorio y abierto.

El estudio evalúa la eficacia con las variables: tasa de respuesta molecular mayor (RMM) y tasa de respuesta citogenética completa (RCC) a los 12 meses.

#### La variable de eficacia primaria:

- Respuesta Molecular Mayor (RMM) a los 12 meses: La RMM se definió como  $\leq 0,1\%$  Bcr-Abl/Abl % por una escala internacional medida por RQ-PCR, que corresponde a una reducción de  $\geq 3$  log del transcrito Bcr-Abl respecto al valor basal estandarizado.
- La tasa de RMM a los 12 meses fue superior de forma estadísticamente significativa para nilotinib 300 mg BID que para imatinib 400 mg QD (44,3% frente a 22,3%,  $p < 0,0001$ ).
- La tasa de RMM a los 12 meses también fue superior de forma estadísticamente significativa para nilotinib 400 mg BID que para imatinib 400 mg (42,7% frente a 22,3%,  $p < 0,0001$ ). Las tasas de RMM a 3, 6, 9 y 12 meses fueron también superiores en ambos grupos de nilotinib, mayor en el de 300 mg.

#### Variabes secundarias:

- La tasa de RMM a los 24 meses fue estadísticamente superior para ambos grupos de nilotinib (61,7% y 59,1%, respectivamente) que en el grupo de imatinib (37,5%).
- Respuesta Citogenética Completa (RCC) se definió como un 0% de metafases en la médula ósea basado en un mínimo de 20 metafases evaluadas. La mejor tasa de RCC a los 12 meses (incluyendo pacientes que alcanzaron la RCC a los 12 meses o antes como respondedores) fue estadísticamente superior para ambos grupos de nilotinib (80,1% y 77,9%, respectivamente) que en el grupo de imatinib (65,0%).
- Tiempo de respuesta (RCC y RMM):
- T RMM: La mediana de tiempo en que los pacientes alcanzaron la RMM fue de 8,31 meses en el grupo de imatinib, en comparación con los brazos de nilotinib 5,72 meses y 5,78 meses en los grupos de 300 mg y 400 mg BID. La RMM se logró en un 30,4% de los pacientes en el grupo de imatinib, el 57,1% de los pacientes en el brazo de nilotinib 300 mg y el 54,4% en el grupo de nilotinib 400mg. Por otra parte, con las estimaciones de Kaplan-Meier hasta la primera RMM se obtuvieron puntos más altos en ambos brazos de nilotinib.
- T RCC: No hubo diferencias en la mediana del tiempo hasta RCC en los tres grupos de tratamiento. Para los pacientes que alcanzaron RCC, el tiempo medio fue de 5,6, 5,7 y 5,8 meses en el grupo de nilotinib 300 y 400mg e imatinib respectivamente. RCC se logró el 81,6%, 80,1% y 70,7%, respectivamente. Los resultados de los análisis de Kaplan-Meier de tiempo fueron significativamente mayores en cada brazo de nilotinib
- Durabilidad de la respuesta: Hasta la fecha de publicación de los resultados no se habían encontrado diferencias en la duración de la RMM entre los brazos de tratamiento. En cuanto a la RCC, mantuvieron la respuesta durante al menos 6 meses en el 99,3% de pacientes tratados con nilotinib 300 mg, 100% con nilotinib 400 mg y 97,9% con imatinib.
- SLP: Las tasas estimadas de pacientes libres de progresión a fase acelerada o blástica a los 12 meses, fueron del 98,5%, 99,6% y 96,5%, para ambos brazos de nilotinib e imatinib.
- Las tasas estimadas de SG a los 12 meses fue del 99,3%, 99,2% y 99,3% en los tres grupos de tratamiento, respectivamente.

Los valores alcanzados para el tiempo y duración de la RCC, SLP y SG, a 12 meses de seguimiento, se consideran datos inmaduros para permitir una conclusión en la actualidad. El titular de la autorización de comercialización se compromete a actualizar los resultados al año de seguimiento (24 meses).

Destacar que la transformación a fase acelerada o crisis blástica de la LMC ocurrió (con datos actualizados a los 24 meses) con menos frecuencia en los sujetos tratados con nilotinib (300mg: 2/281, 400mg: 3/283) en comparación con imatinib (12/282), diferencia estadísticamente significativa. La información en cuanto a la frecuencia, tipo y tiempo de

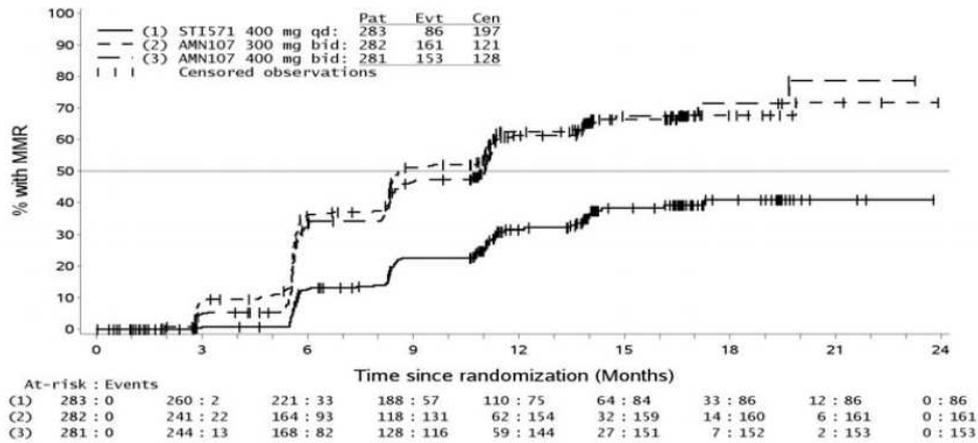
aparición de resistencia BCR / ABL fue muy limitada debido a la bajo número de eventos. Sin embargo, no hubo ningún caso de mutación T315I (a nilotinib) observado hasta la fecha.

**Tabla 1.**  
**Study CAMN107A2303 (ENESTnd): Imatinib versus nilotinib in adult patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP**

-Nº de pacientes: 846 pacientes.  
 -Diseño: multicéntrico (35 países con 217 centros participantes), aleatorizado, abierto, controlado, fase III. La aleatorización se estratificó por grupos de riesgo Sokal (bajo, medio, alto) en el momento del diagnóstico.  
 -Tratamiento grupo activo y tratamiento grupo control: Pacientes asignados al azar 1:1:1 a nilotinib 300 mg bid (282 pacientes), 400 mg de nilotinib b.i.d. (281 pacientes) o 400 mg de imatinib q.d. (283 pacientes) como grupo control.  
 -Criterios de inclusión: pacientes mayores de 18 años con diagnóstico citogenético reciente de LMC Ph+CP (en fase crónica). Los pacientes se encontraban dentro de los seis meses posteriores al diagnóstico y no habían recibido tratamientos anteriores, excepto hidroxiurea y/o anagrelida. Imatinib podía ser prescrito hasta dos semanas antes, si está clínicamente indicado. Los pacientes debían cumplir todos los criterios de inclusión dentro de 2 semanas de la aleatorización (exámenes de médula ósea tenían que estar dentro de 42 días) para entrar en el estudio. ECOG≤2.  
 - La fase crónica se definió por la presencia de todos los siguientes criterios: <15% blastos en sangre periférica y médula ósea, <30% de blastos + promielocitos en sangre periférica y médula ósea, <20% basófilos en sangre periférica, ≥ 100000 plaquetas/mm<sup>3</sup>, no evidencia de leucemia extramedular, con la excepción de hígado o bazo (hepatoesplenomegalia).  
 -Criterios de exclusión: pacientes en fase acelerada y blástica, pacientes que recibieron previamente tratamiento con algún inhibidor de la TK (excepto para imatinib = 2 semanas) o cualquier tratamiento para un periodo >2 semanas (excepto hidroxiurea o anagrelida), tratamiento concomitante con medicamentos que puedan alargar el intervalo QT, inhibidores o inductores del citocromo CYP3A4 o derivados cumarínicos.  
 -Tipo de análisis: Por intención de tratar (ITT); la eficacia fue analizada utilizando el conjunto de análisis completo (FAS), se incluyeron todos los pacientes asignados al azar (por intención de tratar al principio). Para el análisis de seguridad se analizaron todos los pacientes que recibieron al menos una dosis de la medicación del estudio (por protocolo PPS).  
 -Pérdidas: En el análisis FAS, se incluyeron todos los pacientes. En el análisis de seguridad, PPS, se excluyeron del análisis un total de 110 pacientes.  
 - Variable principal de eficacia: tasa de respuesta molecular mayor (RMM) a los 12 meses  
 - Variable secundaria principal: tasa de respuesta molecular mayor (RMM) a los 24 meses, tasa de respuesta citogenética completa (RCC) a los 12 meses.  
 - Otros objetivos secundarios: los tipos de relación BCR-ABL/ABL = 0,01% y = 0,0032%, el tiempo y la duración de la MMR y RCC, la supervivencia libre de eventos (SFE), la supervivencia libre de progresión (SLP), el tiempo de progresión a fase acelerada o crisis blástica (AP / AC), la supervivencia global (SG)

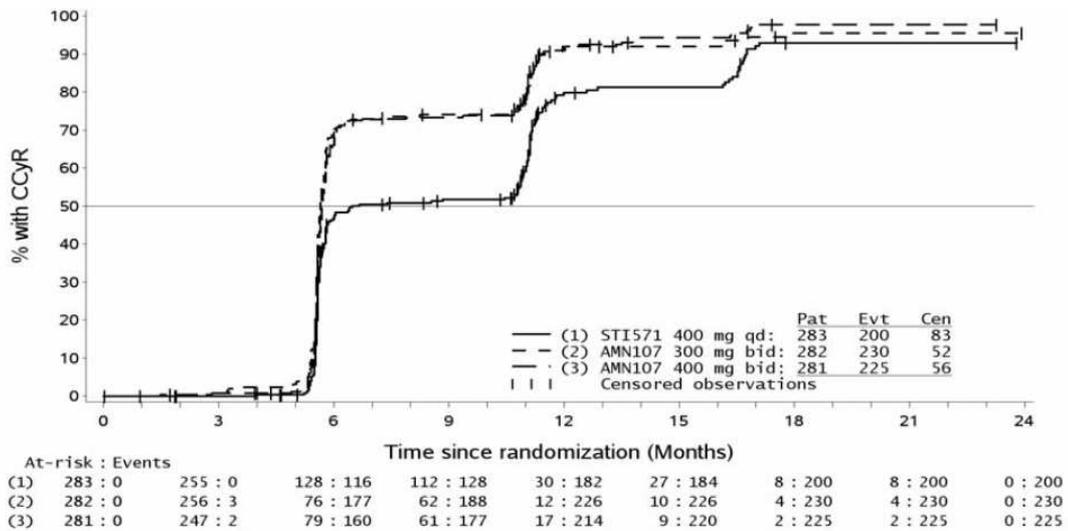
**Resultados**

<b>Variable evaluada en el estudio N=846</b>	<b>Nilotinib 300 mg BID. N=282</b>	<b>Nilotinib 400 mg BID. N=281</b>	<b>Imatinib 400 mg QD (hasta 800mg) N=283</b>	<b>RAR (IC95%) Diferencia riesgo absoluto</b>		<b>P</b> N300 y N400 vs I	<b>NNT (IC 95%)</b>	
<b>Resultado principal</b> - Tasa RMM a los 12 meses Para la comparación se utilizó el Test CMH* = Cochran-Mantel-Haensze, estratificado por grupo de riesgo Sokal en un 5% nivel de significancia.	125 44.3% (38.4 - 50.3)	120 42.7% (36.8 - 48.7)	63 22.3% (17.6 - 27.6)	22.1% (14.6 - 29.7%)	20.1% (12.5 - 27.6%)	<0.0001 <0.0001	5 (4 a 7)	5 (4 a 9)
<b>Resultados secundarios de interés</b> - RMM a los 24 meses	174 61.7% (55.8-67.4)	166 59.1% (53.1-64.9)	106 37.5% (31.8-43.4)	24.2% (16.2-32.2)	21.6% (13.6-29.7)	<0.0001 <0.0001	5 (4 a 7)	5 (4 a 8)
- Tasa RCC a los 12 meses.	226 80.1% (75.5 - 84.8)	219 77.9% (72.6 - 82.6)	183 64.7% (59.1 - 70.2)	15.5% (8.2-22.7%)	13.3% (5.9 - 20.7%)	<0.0001 = 0,0005	7 (5 a 13)	8 (5 a 17)
Tasa RCC a los 24 meses	245 86.9 % (82.4-90.6)	238 84.7% (79.9-89.7)	218 77.0% (71.7-81.8)	9.9% (3.6-16.1)	7.7% (1.2-14.1)	0.0018 0.016	11 (7 a 28)	14 (8 a 84)
- A los 12 meses EFS	97.6% (95.7 - 99.5)	99.6% (98.8 - 100)	95.7% (93.1 - 98.2)			0.0898 0.0012		
- SLP	98.5% (97.0 - 100)	99.6 % (98.8 - 100)	96.5% (94.3 - 98.8)			0.0570 0.0037		
- SG	99.3% (98.3 - 100)	99.2% (98.2 - 100)	99.3% (98.3 - 100)			0.7439 0.4215		
*Log-rank test p-value (vs. imatinib)								
	<b>Hazard ratio (99.99% CI)</b>			<b>p</b>				
	<b>Nilotinib 300 mg BID vs Imatinib</b>		<b>Nilotinib 400 mg BID vs Imatinib</b>					
- Tiempo hasta RMM	2.5665		1.5774	p< 0.0001*				
- Tiempo hasta RCC	1.5952		1.2381	p < 0.0001*				
- Durabilidad RCC (resultados a los 24 meses)	nd		nd	nd				



**Figure 2 - Kaplan-Meier estimates of time to first MMR – Study CAMN107A2303 (FAS)**

Estimación del tiempo de Kaplan Meyer hasta la primera respuesta molecular mayor (RMM): La probabilidad de alcanzar una RMM a diferentes puntos de tiempo fue superior para ambos grupos de nilotinib a 300 mg y 400 mg BID que para imatinib 400 mg QD (HR=2,6, y orden logarítmico (log-rank) estratificado  $p < 0,0001$  entre nilotinib 300mg e imatinib, y HR=1,6 y orden logarítmico estratificado  $p < 0,0001$  con nilotinib 400 mg). Para todos los grupos de riesgo Sokal, las tasas de respuesta fueron superiores para ambos grupos de nilotinib.



**Figure 3 - Kaplan-Meier estimates of time to first CCyR – Study CAMN107A2303 (FAS)**

Estimación del tiempo de Kaplan Meyer hasta la primera RCC.

## COMPARACIÓN INDIRECTA NILOTINIB vs DASATINIB ( Resumen Informe SAFH)

Hasta el momento carecemos de ensayos clínicos en los que se compare la eficacia de nilotinib vs dasatinib. Sin embargo, sí que disponemos de ensayos clínicos pivotaes en fase III en los que se evalúa la eficacia y seguridad de ambos fármacos frente a placebo, para la indicación propuesta. Tras revisar los dos ensayos pivotaes, es posible realizar una comparación indirecta de las variables de eficacia de ambos fármacos ya que:

\* los criterios de inclusión y exclusión, condiciones del tratamiento (dosis, duración), tipo de seguimiento y evaluación, parecen similares.

\* los resultados del grupo control de cada ensayo (imatinib vs imatinib) son superponibles en la evaluación de la eficacia.

Así, hemos realizado una comparación indirecta ajustada de los ensayos clínicos frente a un comparador común (imatinib), utilizando la calculadora según el método Bucher, para comparaciones indirectas:

Comparación Indirecta: Study CAMN107A2303 (ENESTnd): Imatinib versus nilotinib in adult patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP Study CA180056 (DASISION): Imatinib versus dasatinib in adult patients with newly diagnosed Ph+ CML-CP									
Calculadora: - Altman DG, Bland JM. Interaction revisited: the difference between two estimates. BMJ 2003;326:219.									
Resultados									
Variable evaluadas comparables en los estudios	RR Nilotinib 300 mg BID vs Imatinib 400 mg QD	RR Nilotinib 400 mg BID vs Imatinib 400 mg QD	RR Dasatinib 100 mg QD vs Imatinib 400 mg QD	RR (IC95%) Riesgo Relativo ajustado indirecto		z		p	
				N300 vs D	N400 vs D	N300 vs D	N400 vs D	N300 vs D	N400 vs D
Tasa RCC a los 12 meses.	0.79 (0.71- 0.88)	0.82 (0.74-0.92)	0.86 (0.77- 0.96)	0.92 (0.79 – 1.07)	0.95 (0.82 – 1.11)	-1.08	-0.60	0.27	0.54
Tasa de RMM a los 12 meses	0.50 (0.39 – 0.65)	0.53 (0.41 -0.68)	0.65 (0.53 -0.80)	0.77 (0.55 - 1.07)	0.88 (0.59 – 1.13)	-1.57	-1.23	0.11	0.22

Ambos fármacos han demostrado una ventaja estadísticamente significativa y clínicamente relevante sobre imatinib. Según los datos obtenidos en la comparación indirecta, no hay diferencias estadísticamente significativas en el RR ajustado indirecto entre los grupos de nilotinib y dasatinib, por lo que no hay evidencias de superioridad de uno u otro medicamento. Realizando la comparación indirecta de la RCC a los 12 meses mediante comparación indirecta, utilizando el método Bucher empleando la calculadora ITC (Indirect Treatment Comparisons) de la Agencia Canadiense de Evaluación de tecnologías Sanitarias, obtenemos un RAR (favorable a nilotinib) de -4,4% (IC95% -15.0 a +6,2), que no es estadísticamente significativo. Sin embargo, la variable empleada en su estudio pivotal es RCC confirmada, más dura que la RCC del estudio con nilotinib. Esto podría hacer que las diferencias fueran menores. En definitiva, no está claro si hay relevancia clínica en los resultados de la comparación indirecta de la eficacia.

Los resultados de los que disponemos para la consideración o no de equivalentes terapéuticos, deben ajustarse a un proceso riguroso de evaluación científico-técnica de los criterios básicos de selección de medicamentos, como son, en primer lugar, la eficacia, pero también la seguridad, y de forma secundaria, la comodidad y el coste. Por lo tanto, no se dispone de resultados concluyentes para la decisión terapéutica. Por tanto, y en ausencia de información adicional que nos haga preferir uno sobre otro por cuestiones de seguridad y adecuación, se debería utilizar el más económico.

## Otras evaluaciones de la comparación indirecta:

### **Ed Susman. Dasatinib y nilotinib vs imatinib como tratamiento de primera línea para la leucemia mieloide crónica: Una revisión sistemática y un metanálisis: Abstract 3436.**

**Presentado en ASH:** considera que los inhibidores de la TK de segunda generación, dasatinib y nilotinib para el tratamiento de nuevo diagnóstico de LMC en fase crónica, proporcionan significativamente mejoras en la respuesta citogenética completa y en los principales índices de respuesta molecular comparados con imatinib. Sin embargo, la evidencia actual no es suficientemente como para distinguir entre ambos, ya sea en términos de respuesta o la supervivencia libre de progresión. Este estudio fue financiado por Bristol-Myers Squibb.

**Wei G. J Hematol Oncol 2010:** Los autores concluyen que dasatinib y nilotinib, son dos nuevos inhibidores de la TK que han demostrado en ensayos clínicos en fase III con imatinib como comparador común, ser superiores en eficacia en el tratamiento de la LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico. Además, presentan actividad contra la mayoría de las mutaciones BCR-ABL con resistencia a imatinib. Los datos disponibles (14 meses de seguimiento) sugieren que no hay diferencias evidentes en eficacia entre dasatinib y nilotinib. En comparación con imatinib, dasatinib se asocia con mayores tasas de derrame pleural y trombocitopenia, pero menores tasas de edema, efectos adversos (EA) gastrointestinales, musculoesqueléticas y erupción cutánea. Nilotinib se asocia con mayores tasas de toxicidad dermatológica, dolor de cabeza y alteraciones bioquímicas asociadas con insuficiencia hepática y toxicidad de páncreas en comparación con imatinib, pero menores tasas de edema, EA gastrointestinales, músculoespalmo y neutropenia. Varios estudios han demostrado que la baja adherencia a imatinib puede afectar a la respuesta y se debe considerar en pacientes con respuesta subóptima. La forma de dosificación de dasatinib (una vez al día con o sin alimentos) y nilotinib (dos veces al día en ayunas) puede ser un factor adicional en su selección como agentes de primera línea.

**Doggrell SA et al. Expert Opin Pharmacother. 2011:** nilotinib y dasatinib muestran mayor tasa de respuestas citogenéticas completas y respuestas moleculares mayores que imatinib a un plazo de un año. Deben ser considerados como primera elección en el tratamiento de pacientes diagnosticados de LMC-Ph+ en fase crónica. Sin embargo, todavía hay limitaciones importantes en las poblaciones con las que estos medicamentos se pueden utilizar, y cómo pueden ser utilizados.

**La Revue Prescrire:** compara nilotinib con dasatinib, concluyendo que son comparables desde el punto de vista de la eficacia.

## 6.- Seguridad

Los efectos descritos fueron notificados en al menos el 5% de los pacientes tratados con 300 mg de nilotinib dos veces al día en el ensayo de fase III en pacientes con LMC en fase crónica de nuevo diagnóstico. En el grupo de nilotinib 400 mg se describieron los mismos efectos adversos que para el grupo de nilotinib 300mg, pero se notificó un porcentaje un poco más elevado.

Las reacciones adversas (RA) no hematológicas más frecuentes fueron: erupción, prurito, cefalea, náuseas, fatiga y mialgia. La mayoría de estas fueron de intensidad leve a moderada. Se observaron de forma menos frecuente, y con intensidad de leve a moderada, dolor abdominal superior, alopecia, estreñimiento, diarrea, astenia, sequedad de la piel, espasmos musculares, artralgia, vómitos, dolor abdominal y edema periférico. Se observó una interrupción del tratamiento debida a RA independientemente de la causalidad en un 6,8% de pacientes.

La toxicidad hematológica derivada del tratamiento incluyó mielosupresión: trombocitopenia neutropenia y anemia. Se observó derrame pleural y pericárdico en <1% de los pacientes en tratamiento con nilotinib. Se notificó hemorragia gastrointestinal en <1% de los pacientes.

En cuanto a los parámetros bioquímicos, con nilotinib se notificaron aumentos de la lipasa, bilirrubina y enzimas hepáticas con mayor frecuencia que dasatinib y el comparador común.

Señalar que la incidencia de eventos adversos graves, fue notificado más bajo en el grupo de nilotinib 300 mg BID (12,2%), seguido por el grupo de imatinib (13,6%) y nilotinib grupo de 400

mg BID (17,3%). Las interrupciones y reducciones de dosis se observó de forma más frecuente en el grupo de nilotinib. Valores anormales y cambios en el intervalo QT respecto al valor basal fueron encontrados con nilotinib vs imatinib.

Se han actualizado los datos sobre la seguridad de nilotinib a 24 meses siendo similares a los obtenidos a 12 meses.

En general, el perfil de seguridad de nilotinib y dasatinib es conocido a raíz de los resultados de otros ensayos clínicos en los que fueron evaluados previamente en otras indicaciones. Ambos son bien tolerados, con perfiles de seguridad que presentan algunas diferencias en comparación con el perfil de imatinib, pero que son aceptables. Por ejemplo, en cuanto a efectos adversos, toxicidad hematológica y alteraciones bioquímicas:

- Nilotinib: erupción cutánea y prurito, menor toxicidad hematológica, elevación de la lipasa, enzimas hepáticas y bilirrubina. Se han descritos efectos adversos cardiacos.
- Dasatinib: derrame pleural, trombocitopenia, mejor perfil bioquímico
- Imatinib: retención de líquidos (edema superficial y parpebral), náuseas y vómitos, neutropenia febril e hipofosfatemia.

La prolongación del intervalo QT con nilotinib con respecto al valor basal y su importancia clínica ha sido cuestionado, es por ello que los datos de seguridad a largo plazo serían de interés. Sin embargo, imatinib ha sido considerado durante años, como el tratamiento estándar de primera línea en LMC-Ph+ en fase crónica, y su seguridad a largo plazo es bien conocida. Los problemas de seguridad y los riesgos vinculados constituyen una preocupación al posicionarse como primera línea de tratamiento, habiendo otras opciones de tratamiento disponibles.

### **Interacciones clínicamente relevantes**

#### ***Nilotinib y Dasatinib***

-Inhibidores potentes de CYP3A4 (incluyendo, aunque no de manera exclusiva, ketoconazol, itraconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, ritonavir): en caso que se requiera el tratamiento con alguno de estos fármacos, se recomienda interrumpir el tratamiento con nilotinib o dasatinib, si es posible. En caso que no sea posible la interrupción temporal del tratamiento, deberá realizarse un control estricto del paciente para la prolongación del intervalo QT.

-Inductores potentes del CYP3A4 (p.ej. fenitoina, rifampicina, carbamazepina, fenobarbital e hierba de San Juan) es probable que reduzcan la exposición a los fármacos en un grado clínicamente relevante. Por lo tanto, en pacientes que reciben tratamiento con nilotinib o dasatinib, deberán elegirse agentes terapéuticos alternativos con menor potencial de inducción de CYP3A4.

***Nilotinib*** es un inhibidor relativamente potente de CYP3A4, CYP2C8, CYP2C9, CYP2D6 y UGT1A1 in vitro. No se ha estudiado la relevancia clínica de estas posibles interacciones, pero se recomienda precaución especialmente con el uso concomitante de nilotinib y medicamentos con estrecho margen terapéutico (warfarina, astemizol, terfenadina, cisaprida, pimozida, quinidina, bepridil, alcaloides ergóticos).

Nilotinib debe utilizarse con precaución con los medicamentos antiarrítmicos (amiodarona, disopiramida, procainamida, quinidina y sotalol) y otras sustancias que pueden prolongar el intervalo QT (cloroquina, halofantrina, claritromicina, haloperidol, metadona y moxifloxacina).

La biodisponibilidad de nilotinib aumenta con los alimentos. No deberá tomarse junto a la comida ni en las 2 horas siguientes.

Nilotinib, aunque su solubilidad depende del pH, puede utilizarse de forma concomitante con esomeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones, en caso necesario al interferir de forma discreta sobre su absorción.

## 7.- Coste (Extraídos del informe de la SAFH)

### 7.1- Coste tratamiento / día y coste del tratamiento completo.

Comparación de costes del tratamiento evaluado frente a otra/s alternativa/s			
Indicación:	MEDICAMENTO		
Primera línea en LMC – Ph + en fase crónica	<b>Nilotinib 150 mg 112 cap</b>	<b>Dasatinib 50mg comp</b>	<b>Imatinib 100 y 400 mg comp</b>
<b>Precio unitario (PVL+ IVA)</b>	24,16€/cap 150 mg	64,32€ comp 50 mg	19,74€ cap 100 mg 78,92€ cap 400 mg
<b>Posología</b>	300 mg/12h vo,	100 mg/día vo	≥400 mg/día (400 - 600 - 800 mg/día) vo
<b>Coste día</b>	96,64 €	128,64€	78,92 - 118,4 - 157,8€
<b>Coste tratamiento completo (o tratamiento/año)</b>	35273,6 €	46.953,6€	28.805,8 - 43.216 - 57.611,6 €
<b>Coste incremental respecto a la terapia de referencia</b>	6.467 € – (-7.942 €) - (-22.338 €)	18.147,8 € – 3.737,6 € - (-10.658 €)	-

Coste incremental de un año de tratamiento con nilotinib o dasatinib, frente a Imatinib:

**Nilotinib:** El coste incremental respecto a la terapia de referencia (PVL + IVA) es de 6.467€ para la dosis de 400mg/día de imatinib. Para pacientes resistentes a imatinib: -7.942,6€ si se utiliza la dosis de 600 mg/ día, y de -22.338€ si la dosis utilizada de imatinib es de 800 mg/día

**Dasatinib:** El coste incremental respecto a la terapia de referencia (PVL + IVA) es de 18.147,8€ para 400mg/día de imatinib. Para pacientes resistentes a imatinib: 3.737,6€ si se utiliza la dosis de 600 mg/ día, y de -10.658€ si la dosis utilizada de imatinib es de 800 mg/día.

### 7.2. Coste Eficacia Incremental (CEI). Datos propios

Coste Eficacia Incremental (CEI)							
Variables binarias							
Indicación solicitada: Nilotinib y Dasatinib en 1ª línea para LMC ph+ fase crónica							
Referencia: ENSAYOS CLÍNICOS	Tipo de resultado	VARIABLE evaluada	Medicamento con que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental al (A-B)	CEI (IC95%)	
						NNT*(A-B)	Ninf (A-B) - Nsup(A-B)
<b>Estudio CAMN107A23 03 (ENESTnd)</b> (Nilotinib vs Imatinib)	Variable 1ª	Tasa de RMM a los 12 meses	Imatinib ≥400 mg/día (400 - 600 - 800 mg/día)	Nilotinib 300mg vs Imatinib 5 (4 a 7)	6467,8 – (-7942) (-22338) €	32339 €	(25871€ - 45274€)
						-39.712 €	-(31.769€ - 55597€)
	Variable 2ª	Tasa de RCC a los 12 meses	Imatinib ≥400 mg/día (400 - 600 - 800 mg/día)	Nilotinib 300mg vs Imatinib 7 (5 a 13)	6467,8 – (-7942) (-22338) €	45.274,6 €	(32.339 -84.081,4)
						-55.596,8 €	-(39.712-103.251)
<b>Estudio CA180056 (DASISION)</b> (Dasatinib vs Imatinib)	Variable 1ª	Tasa de RCC confirma da a los 12 meses	Imatinib ≥400 mg/día (400 - 600 - 800 mg/día)	10 (6-34)	18.147,8 – 3.737,6 - (-10.658) €	181.478 €	(108.886,8 – 617.025,2)
						37.376 €	(22.425,6 – 127.078,4)
	Variable 2ª	Tasa de RMM a los 12 meses	Imatinib ≥400 mg/día (400 - 600 - 800 mg/día)	6 (4 a 11)	18.147,8 – 3.737,6 - (-10.658) €	108.886,8 €	(72.591,2 -199.625,8)
						22.425,6 €	(14.950,4 – 41.113,6)
						- 63.948 €	- (42.632 - 117.238)

**Interpretación:** Según los datos de eficacia del ensayo ENESTnd y el coste anual del tratamiento de nilotinib 300mg/12h e imatinib de 400mg/día, por cada paciente adicional que alcance una respuesta molecular mayor a los 12 meses, el coste adicional estimado es de **32.339 €**, aunque también es compatible con un CEI de **25.871 € y 45.274 €**. (Sería al revés en caso de dosis superiores a 400mg).

Según los datos de eficacia del ensayo DASISION y el coste anual del tratamiento de dasatinib, e imatinib de 400mg/día, por cada paciente adicional que alcance una respuesta molecular mayor a los 12 meses, el coste adicional estimado es de **108.887 €**, aunque también es compatible con un CEI de **72.591 € y 199.626 €**. Esto disminuiría en el caso de Imatinib 600mg y llegaría a ser a la inversa si fuese 800mg.

Hay que señalar que estos datos cambiarán radicalmente en el momento en el que expire la patente de imatinib, prevista para el 2012. En cualquier caso, Nilotinib sería más eficiente que dasatinib con este precio.

## 8.- Conclusiones

En conclusión, a la vista de los datos de eficacia y sin grandes preocupaciones en materia de seguridad clínica, la relación beneficio - riesgo y coste - efectividad se considera favorable para nilotinib (también dasatinib) en el tratamiento en primera línea de la LMC Ph+ en fase crónica.

No obstante Imatinib es un fármaco con un perfil de eficacia/seguridad bien conocido y con mayor experiencia en su empleo en la indicación propuesta y es una opción terapéutica válida que reserva otras opciones terapéuticas en caso de refractariedad o intolerancia. Además, los datos a 8 años del estudio IRIS muestran una supervivencia de los pacientes tratados con imatinib del 85 % y una RCC del 82%, datos que no sabemos si mejorarán o no si se empieza antes con otro fármaco. El que sustituya como tratamiento estándar de primera línea al imatinib no está justificado hasta disponer de datos, tanto de eficacia como de seguridad a largo plazo, tal y como indica la EMA, se necesitan seguimientos superiores para demostrar o no diferencias en SFP o SG.

No parece lógico usar imatinib a altas dosis en caso de refractariedad a dosis habituales, si bien el mantenerlo en primera línea hasta no disponer de datos a largo plazo de dasatinib y nilotinib, y viendo sus positivos resultados a largo plazo, puede mantener al imatinib como la terapia más eficiente en el momento en el que la patente expire.

Por tanto el S Farmacia coincide con la propuesta del solicitante y recomienda a la CFT:

- Incluir Nilotinib en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital para el tratamiento en primera línea de la LMC Ph+ en fase crónica.
- No sustituir a Imatinib en primera línea. Incorporarlo en los criterios propuestos por el solicitante: Riesgo intermedio-alto en pacientes jóvenes.

## 9.- Bibliografía

- Ficha Técnica Tasigna<sup>®</sup>
- Ficha Técnica Sprycel<sup>®</sup>
- Ficha Técnica Glivec<sup>®</sup>
- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR). Tasigna. European Medicines Agency. EMA/607222/2010. EMEA/H/C/000798. Disponible en <http://www.wmea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/tasigna/tasigna.htm>
- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Europeo Público de Evaluación (EPAR).Sprycel. European Medicines Agency. EMA/684179/2010. EMEA/H/C/000709. Disponible en <http://www.wmea.europa.eu/humandocs/Humans/EPAR/sprycel/sprycel.htm>
- Assessment Report for Tasigna (nilotinib). Procedure No.: EMEA/H/C/000798/X/0028. Human Medicines Development and Evaluation. 20 December 2010. EMA/CHMP/678208/2010.
- Assessment Report for Sprycel (dasatinib). Procedure No.: EMEA/H/C/000709/II/23. Human Medicines Development and Evaluation. 29 November 2010.EMA/761358/2010
- Nilotinib y Dasatinib en primera línea en Leucemia Mieloide Crónica. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. 25/05/2011.
- Rosti G et al. Nilotinib for the frontline treatment of Ph(+) chronic myeloid leukemia. Blood 2009; 114(24): 4933-8.
- Garg RJ et al. The use of nilotinib or dasatinib after failure to 2 prior tyrosine kinase inhibitors: long-term follow-up. Blood 2009; 114(20): 4361-8.
- Signorovitch JE, Wu EQ, Betts KA, Parikh K, Kantor E, et al. Comparative efficacy of nilotinib and dasatinib in newly diagnosed chronic myeloid leukemia: a matching-adjusted indirect comparison of randomized trials. Curr Med Res Opin 2011; 27(6): 1263-71.
- Ed Susman. Comparative Efficacy of First Line Treatment of Chronic Myeloid Leukaemia (CML): A Systematic Review and Meta-Analysis. Abstract 3436]: Presented at ASH. Orlando, Florida - 10 de diciembre de 2010. [TOP <<http://www.peerviewpress.com/dasatinib-and-nilotinib-top-imatinib-first-line-treatment-chronic-myeloid-leukaemia-presented-ash>>].
- Wei G et al. First-line treatment for chronic myeloid leukemia: dasatinib, nilotinib, or imatinib. J Hematol Oncol. 2010 Nov 26; 3: 47.
- Doggrell SA et al. Expert Opin Pharmacother. 2011 Jan; 12(1):157-63.
- Nilotinib (Tasigna<sup>®</sup>). Leucémie myéloïde chronique: proche du dasatinib. Rev Prescr 2008; 28 (299) 646.